

Sommaire

Résumé	2
Introduction / Rationnel et objectif	3
Matériels et méthodes	4
a. Design	4
b. Critères d'inclusion et d'exclusion	4
c. Critères d'évaluation : IRM cérébrale, bilan général et psychométrique	4
d. Recueil des données sociodémographiques et familiales	6
e. Ethique	6
f. Analyse statistique	6
Résultats	7
a. Caractéristiques de la population	7
b. Corrélation analyse semi-quantitative de l'IRM et bilan neuropsychologique	7
c. Corrélation données biométriques de l'IRM et bilan neuropsychologique	8
Discussion	8
Conclusion	12
Bibliographie	13
Figures et tableaux	17
Figure 1 : diagramme de flux	17
Tableau 1 : caractéristiques de la population	18
Tableau 2 : distribution des scores IRM dans la population	19
Tableau 3 : corrélation score de gravité à l'IRM et neuro développement à 8 ans	20
Abréviations	21
Conclusion générale	22

Résumé

Rationnel : La prématurité a augmenté en France ces dernières années avec un meilleur taux de survie pour les extrêmes prématurés (EP) (<28SA). Le taux de déficiences les plus sévères s'est stabilisé mais la majorité des enfants présentent des troubles neuropsychologiques ou sensorimoteurs dits modérés, mais ayant un retentissement scolaire, social et/ou familial important et persistant à l'âge adulte. Les fonctions exécutives (FE) en général, et l'attention en particulier, sont plus fréquemment altérées chez les enfants nés EP par rapport aux témoins nés à terme. Avec pour conséquence, à l'âge scolaire des troubles de l'apprentissage, plus fréquents parmi les EP, et une moins bonne intégration sociale à l'âge adulte. Peu d'études existent sur les facteurs prédictifs de ses syndromes dysexécutifs ; en particulier la corrélation avec l'IRM cérébrale à terme a été peu étudiée.

Objectif : Corréler les anomalies de l'IRM cérébrale conventionnelle à terme corrigé aux troubles cognitifs, mineurs ou modérés, dont les syndromes dysexécutifs, de l'enfant d'âge scolaire nés EP.

Méthode : 114 prématurés nés EP, ayant bénéficié d'une IRM cérébrale conventionnelle à terme, et exempts de troubles sensorimoteurs ou cognitifs sévères, ont bénéficié d'un bilan neuropsychologique à l'âge scolaire. Les lésions IRM de la substance blanche, substance grise et du cervelet ont été évaluées selon une grille d'interprétation standardisée. Des mesures (diamètre bipariétal (DBP), diamètre trans-cérébelleux (DTC), distance interhémisphérique (DHI) et diamètre ventriculaire) venaient compléter l'interprétation semi-quantitative de l'IRM cérébrale. L'évaluation neurodéveloppementale comprenait un WISC IV, une figure de Rey, des subtests de la NEPSY centrée sur l'attention et une évaluation des fonctions exécutives.

Résultats : A l'âge scolaire près de 80% des enfants ne présentaient pas de troubles cognitifs ou seulement un trouble mineur. 55% des enfants présentaient au moins un trouble dysexécutif. Les IRM cérébrales à terme de ces EP montraient des lésions modérées à sévères de la substance blanche dans 7.8% des cas (n=9) et de la substance grise dans 17,5% des cas (n=20). Les syndromes dysexécutifs et le retard de langage étaient corrélés aux anomalies modérées à sévères de la substance grise (respectivement OR=3.08 ; IC 95% : 1.04-8.79 et OR= 3.25 ; IC 95% : 1.03-9.8). Les troubles de l'attention étaient significativement corrélés au DTC (OR= 0.22 ; IC 95% : 0.02-0.97), et à la dilatation ventriculaire (OR= 3.93 ; IC 95% : 1.31-12.03). La dyspraxie constructive était significativement corrélée au DBP (OR= 4.13 ; IC 95% : 1.23-13.64).

Conclusion : une analyse standardisée semi quantitative et des mesures objectives sur l'IRM cérébrale réalisée à terme corrigée chez d'anciens EP, exempts de lésions neurosensorielles ou cognitive sévères, permettent de repérer les nouveau-nés les plus à risque de développer des troubles mineurs ou modérés dont les syndromes dysexécutifs et les troubles attentionnels à l'âge scolaire. Cela renforce la valeur pronostique de l'IRM cérébrale à terme chez l'EP.

Mots clés : prématurité - IRM cérébrale - bilan neuropsychologique - fonctions exécutives - âge scolaire

Introduction

En Europe, la prévalence des troubles sensori-moteurs ou cognitifs sévères chez les extrêmes prématurés (EP) (<28SA), notamment les taux de paralysie cérébrale diminuent (1). Néanmoins les EP présentent toujours un risque accru d'atteinte cognitive globale dont des troubles neuropsychologiques spécifiques (2). Le quotient intellectuel (QI) reste significativement associé à l'âge gestationnel à la naissance, avec une diminution moyenne de 1.7 points par semaines d'aménorrhées (SA) en moins (3-4). Les syndromes dysexécutifs, les troubles attentionnels et leurs retentissements, comme les troubles du comportement et les troubles des apprentissages scolaires, sont plus fréquents chez l'enfant né EP par rapport à l'enfant né à terme (5-8). Au moins 50% des enfants nés EP auront des difficultés scolaires qui risquent de s'aggraver avec des conséquences à long terme, à l'adolescence, puis à l'âge adulte (9-11).

Ces troubles neuropsychologiques spécifiques, classés dans la littérature comme mineurs ou modérés, sont actuellement prédominants sur les troubles sensori-moteurs. De plus, par leur prévalence et leur pérennité, ils sont à l'origine d'un fort retentissement psychosocial et affectif sur l'enfant et sa famille ; d'où l'intérêt d'un dépistage de ces troubles pour une prise en charge précoce (12).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est très intéressante à utiliser en période de développement cérébral à cause de la résolution des données obtenues et de son caractère non invasif. Les séquences conventionnelles, détaillant la morphologie cérébrale, ont permis de définir l'encéphalopathie du prématuré (13-14). De nombreuses études ont montré une corrélation entre anomalie de la substance blanche et troubles sensorimoteurs : leucomalacie périventriculaire et paralysie cérébrale ; Diffuse Excessive High Signal Intensity (DEHSI), lésion très fréquente chez les EP mais sans valeur pronostique (15-17). Plus récemment des études ont évalué la relation entre lésions à l'IRM cérébrale à terme chez l'EP et dysfonctions exécutives (18-21). Mais ces études portent sur de petits effectifs, pas toujours homogènes en termes d'âge gestationnel et pour la plupart évaluant le neurodéveloppement entre 12 et 24 mois (8, 17, 22). Trois études ont été publiées sur les corrélations à long terme (à l'âge scolaire) entre IRM cérébrale à terme et troubles cognitifs (21, 23-24).

Enfin, peu d'études ont utilisé des grilles d'évaluation standardisées de l'IRM cérébrale à terme (2, 18).

L'objectif de notre étude est de corréler les anomalies de l'IRM cérébrale à terme corrigé, analysées selon une grille standardisée, aux troubles cognitifs mineurs ou modérés dont les syndromes dysexécutifs de l'enfant d'âge scolaire nés EP.

Matériels et méthodes

a. Design

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle transversale multicentrique portant sur 114 nouveau-nés prématurés nés avant 28 SA admis dans l'une des 4 unités de soins intensifs néonataux de niveau III (2 unités du CHU de Marseille, 1 unité du CHU de Rouen et 1 du CHU de Nantes) entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 Décembre 2007. L'ensemble de ces nouveau-nés étaient inclus dans une étude multicentrique (PHRC national 2010 GP-QoL) d'évaluation de la qualité de vie d'enfants nés EP en âge scolaire ; avec examen neurologique et évaluation des fonctions cognitives et exécutives entre 7 et 9 ans. Dans notre étude, nous avons inclus seulement les enfants ayant bénéficié d'une IRM cérébrale conventionnelle à terme et d'une évaluation complète à l'âge scolaire.

b. Critères d'inclusion et d'exclusion

Sont inclus les enfants : i) nés < 28 SA entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2007 ; ii) ayant eu une IRM cérébrale à terme ; iii) vivants à l'âge de 7 à 10 ans pour bénéficier d'un examen médical et d'un bilan neuropsychologique ; iv) capables de répondre à un questionnaire en langue française ; v) ne présentant pas d'atteinte neurosensorielle sévère (paralysie cérébrale de type GMFCS >2), retard mental (QI < 65), autisme, surdité, cécité) ; vi) et ayant signé un consentement pour sa participation à l'étude GP-QoL.

N'ont pas été inclus : les enfants présentant une paralysie cérébrale sévère (GMFCS > 2) et/ou un retard mental (FSIQ < 65) et/ou un trouble autistique et/ou un déficit sensoriel (cécité ou surdité).

c. Critères d'évaluation

IRM cérébrale :

Les IRM ont été réalisées sans sédation (enfants calmes après la prise d'un biberon) entre 37 et 42 SA d'âge corrigé (AC) dans un générateur IRM de 1.5T. Des séquences pondérées T1 et T2 avec des coupes sagittales, coronales et axiales d'épaisseur 3 mm ont été réalisées. Elles ont été relues par trois investigateurs expérimentés (2 pédiatres-néonatalogues et 1 neuroradiologue) et ce, de façon indépendante et en aveugle vis-à-vis des données cliniques et des résultats des tests neuropsychologiques. Les corrélations inter-observateurs étaient >0.9.

L'utilisation de grilles standardisées (18) a permis d'évaluer semi quantitativement la présence d'une lésion et sa sévérité dans la substance blanche, la substance grise et le cervelet :

- 1) Le score de substance blanche (SB) est la somme de six items : présence et sévérité des anomalies kystiques, anomalie de signal, épaisseur du corps calleux, dilatation ventriculaire, perte de substance blanche périventriculaire et lésions punctiformes. Chaque item est coté de 0 à 3, sauf les lésions punctiformes cotées de 0 à 2. Le score de SB est normal si égal à 5, légèrement anormal si compris entre 6-11 et modérément à sévèrement anormal si compris entre 12-17.
- 2) Le score de substance grise (SG) est la somme de trois items, cotés de 1 à 3 : anomalies de signal des noyaux gris, élargissement des espaces sous arachnoïdiennes et qualité de la gyration. Le score de SG est normal si égal à 3, légèrement anormal si compris entre 4-6 et modérément à sévèrement anormal si compris entre 7-9.
- 3) Le score du cervelet est : normal en l'absence d'anomalie punctiforme hémorragique, légèrement anormal si la lésion hémorragique est unilatérale, modérément à sévèrement anormal si les anomalies sont bilatérales ou multiples ou associées à une réduction du volume du cervelet.

Quatre mesures sont venues compléter l'analyse (25) : i) le diamètre des ventricules latéraux en coupe coronale pour évaluer la dilatation ventriculaire ; ii) le diamètre bipariétal (DBP) en coupe coronale pour évaluer la réduction du volume de la substance blanche ; iii) la distance interhémisphérique (DIH) pour étudier l'espace extra cérébral ; iv) le diamètre trans-cérébelleux (DTC) pour étudier le volume cérébelleux. Parce que le diamètre bipariétal et trans-cérébelleux augmente avec l'AC, nous avons calculé pour chacun un score modifié selon les équations suivantes (25) : $DBP \text{ modifié} = DBP \text{ mesuré} + (1.4 \times (40 - AC \text{ au moment de l'IRM}))$ et $DTC \text{ modifié} = DTC \text{ mesuré} + (0.83 \times (40 - AC \text{ au moment de l'IRM}))$.

Examen médical :

Un examen clinique complet a été réalisé par un médecin permettant de relever les informations suivantes : maladies actuelles, traitements en cours, prise en charge éducative spécialisée, évaluation staturo-pondérale, examen neurologique de la motricité globale et de la motricité fine, troubles visuels et/ou auditifs.

Bilan psychométrique :

Ce bilan comporte : (i) test WISC IV (Weshler) réalisé par un neuropsychologue, permettant de calculer 4 sous-indices (ICV : indice de compréhension verbale ; IRP : indice de raisonnement perspectif ; IMT : indice de mémoire de travail ; IVT : indice de vitesse de traitement) et un indice global d'intelligence (moyenne 100 et écart type 15), (ii) test de la Figure de Rey, épreuve courte d'organisation perceptive et de mémoire, et (iii) subtests de la Nepsy évaluant l'attention et les fonctions exécutives (26).

d. Recueil des données sociodémographiques et familiales

Les données sociodémographiques et familiales recueillies lors de l'évaluation sont : l'âge, le genre, le niveau d'études des parents, l'activité professionnelle des parents, la richesse matérielle de la famille rapportée par l'enfant et évaluée par la Family Affluence Scale (FAS) (27) et la vie scolaire de l'enfant.

Concernant la période périnatale, sont relevées à partir des dossiers médicaux : les données concernant la grossesse (âge de la mère, type de prématurité, corticothérapie, grossesse multiple), les données périnatales (âge gestationnel, poids de naissance, sexe) et la morbidité néonatale (hypotrophie (poids de naissance < 10^e percentile), sepsis secondaire, dysplasie bronchopulmonaire sévère, rétinopathie du prématuré, entérocolite ulcéro-nécrosante et hémorragie intraventriculaire stades III et IV).

e. Éthique

Les parents ont donné leur consentement éclairé pour la participation de leur enfant à l'étude. GP-QoL a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes (Nombre IDRCB 2012-A00193-40, 25/09/2013) GP-QoL a été soumis au Comité National Informatique et Liberté sous le numéro n° 1427029. L'identifiant ClinicalTrials.gov est : NCT01675726.

f. Analyse statistique

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel R. Une analyse descriptive de la population a d'abord été conduite. Les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages et les données quantitatives sous forme de moyennes et d'écarts-types. Une analyse univariée a ensuite été réalisée afin d'évaluer les relations entre les scores d'IRM chez les nouveau-nés et les résultats neuropsychologiques à l'âge de 8 ans. Les résultats neuropsychologiques exprimés sous forme de données quantitatives (QI total, ICV, IMT, IRP et IVT) ont été comparés en fonction des scores d'IRM en utilisant un modèle de régression

linéaire, ce qui a permis d'estimer des coefficients bêta (exprimant la différence moyenne de résultats neuropsychologiques entre deux modalités de score d'IRM), assortis de leur intervalle de confiance à 95%. Les résultats neuropsychologiques exprimés sous forme de données qualitatives binaires (attention auditive et visuelle, langage, dyspraxie idéomotrice, dyspraxie constructive, trouble de l'attention et troubles dysexécutifs) ont été comparés en fonction des scores d'IRM en utilisant un modèle de régression logistique, ce qui a permis d'estimer des odds ratio (OR) (exprimant l'excès de risque d'un résultat neuropsychologique anormal entre deux modalités de score d'IRM), assortis de leur intervalle de confiance à 95%.

Une analyse multivariée a complété cette analyse afin d'évaluer l'effet propre des scores d'IRM sur les résultats neuropsychologiques, avec un ajustement forcé sur différents facteurs périnataux identifiés d'après les données de la littérature comme associés au devenir neuropsychologique (corticothérapie anténatale, terme de naissance, grossesse multiple, hypotrophie, genre, poids de naissance, sepsis secondaire, dysplasie bronchopulmonaire à 36SA, rétinopathie du prématuré, entérocolite ulcéro-nécrosante et hémorragie intraventriculaire stade III-IV, score de FAS). Tous les tests ont été réalisés en situation bilatérale. Les résultats sont reconnus statistiquement significatifs si $p < 0.05$.

Résultats

a. Caractéristiques de la population

Notre analyse compte 114 enfants âgés en moyenne de 8 ans. Les caractéristiques néonatales d'IRM cérébrale à terme et du bilan neuropsychologique de notre population sont rapportées dans les tableaux 1 et 2.

20% des enfants présentaient des troubles cognitifs modérés soit une QI entre 65 et 77.

Près de 55% des enfants présentaient au moins un trouble dysexécutif et 18% d'entre eux cumulaient 2 atteintes des fonctions exécutives.

Seulement 7,89% des enfants analysés présentaient des anomalies modérées à sévères de la substance blanche à l'IRM cérébrale, alors que 17,54% d'entre eux présentaient des anomalies modérées à sévères de la substance grise. Les anomalies modérées à sévères du diamètre bipariétal, trans-cérébelleux, de la distance interhémisphérique ou de la dilatation ventriculaire sont retrouvées respectivement dans 20,41%, 16,98%, 27,68% et 13,39% des cas.

b. Corrélation entre analyse semi-quantitative de l'IRM à terme et bilan neuropsychologique à l'âge scolaire

Notre étude ne retrouve pas de corrélation significative entre les lésions relevées sur l'IRM cérébrale à terme et le QI total.

L'existence d'anomalies modérées à sévères de la substance grise à l'IRM cérébrale à terme est corrélée de façon significative à la présence d'au moins 2 anomalies des fonctions exécutives chez l'enfant (OR : 3.08 ; IC 95% 1.04-8.79 ; $p=0.04$) et à un retard de langage (OR= 3.25 ; IC 95% : 1.03-9.8 ; $p=0.04$), le premier restant significatif dans l'analyse multivariée mais pas le second qui est à la limite de la significativité.

c. Corrélation entre données biométriques de l'IRM à terme et bilan neuropsychologique à l'âge scolaire

On retrouve une corrélation significative entre : le DTC et les troubles de l'attention (OR= 0.22 ; IC 95% : 0.02-0.97 ; $p=0.04$) ; dilatation ventriculaire et troubles attentionnels (OR= 3.93 ; IC 95% : 1.31-12.03 ; $p=0.01$). Ce déficit de l'attention reste corrélé de façon significative avec ces deux paramètres de mesure après ajustement sur les facteurs périnataux. Enfin, il existe une corrélation significative entre dyspraxie constructive et volume cérébral (DBP) (OR= 4.13 ; IC 95% : 1.23-13.64 ; $p=0.02$) en univarié mais qui est à la limite de la significativité dans notre modèle multivarié.

Discussion

Notre étude retrouve un lien significatif entre troubles cognitifs et/ou troubles attentionnels et/ou troubles dysexécutifs modérés ou mineurs à l'âge scolaire, et l'analyse semi quantitative de l'IRM cérébrale à terme du nouveau-né né EP. Même si les progrès de la périnatalité ont fait diminuer les troubles cognitifs et sensorimoteurs sévères chez les survivants EP à l'âge scolaire, les troubles cognitifs mineurs ou modérés, dont les troubles des fonctions exécutives et les troubles attentionnels, demeurent importants (28) et leur dépistage précoce à la sortie de néonatalogie reste un challenge.

Dans notre travail, plus de la moitié des enfants présentaient au moins une atteinte des fonctions exécutives à l'âge scolaire. Cependant la nature spécifique de ces troubles et leur neuropathologie sous-jacente restent mal connues. Ce travail a permis d'évaluer de manière standardisée (grilles de mesures) les anomalies structurales sous corticales (cervelet, noyaux

gris centraux) subtiles sur l'IRM cérébrale à terme ; et d'établir leur caractère prédictif des troubles cognitifs, dysexécutifs et attentionnels à l'âge scolaire chez d'anciens EP.

L'encéphalopathie du prématuré est un amalgame complexe entre lésions, anomalies de maturation et de développement. Le développement cérébral de l'EP est une combinaison entre destruction acquise, trajectoire développementale déviante, trouble de la maturation et réparation. Une altération de volume notamment sous cortical (comme le cervelet ou les noyaux gris) peut être le reflet de perturbation développementale corticale ou de la substance blanche (synapse) (14, 29).

17.5% des enfants de notre cohorte d'EP présentaient des anomalies modérées à sévères de la SG, comme ce qui est retrouvé chez Anderson et al (21). Il existe une corrélation significative entre anomalie de la SG, et ce même après ajustement avec les facteurs de confusion périnataux, et, retard de langage ou présence d'au moins deux anomalies des fonctions exécutives à l'âge scolaire. D'autres travaux similaires confirment cette corrélation : Murray et al (30) et Omizolo et al (31) retrouvent une corrélation entre atteinte de la SG et mémoire de travail ; Anderson et al (24) met en évidence un lien entre lésion de la SG et baisse des performances en mathématiques ou en lecture.

Dans la littérature, près de 20% des EP présentent une lésion cérébelleuse à l'IRM cérébrale (32) versus 3% dans notre étude. Anderson et al en 2017 (24) utilise la même grille d'interprétation semi quantitative de l'IRM cérébrale que celle utilisée dans cette étude. Il établit une corrélation entre atteinte modérée à sévère du cervelet et le score de QI, les performances en mathématique et la motricité. Nous n'avons pas retrouvé une telle association probablement du fait de la sélection initiale de notre population : sans trouble neurologique majeur ; et ce bien que notre moyenne d'âge gestationnel soit très inférieure à celle de l'étude d'Anderson. Dans une étude de 2007, Limperopoulos et al (33) analyse les liens entre atteinte cérébelleuse et devenir neurocognitif à 32 mois chez d'anciens grands prématurés <32 SA. 66% des enfants ayant une lésion cérébelleuse isolée présentent une anomalie neurologique : près de 40% ont un retard de langage, 40% un déficit cognitif, 34% des troubles du comportement. La présence spécifique d'hémorragie cérébelleuse sur l'analyse qualitative semble être associée à des troubles de l'attention et des capacités d'apprentissage moindre (34) à l'âge préscolaire.

Dans notre étude, les anomalies modérées à sévères de la substance blanche sont retrouvées chez seulement 7 % des enfants ; dans la littérature ces lésions concernent plutôt 15 à 20% des EP (18). Ceci est probablement également en rapport avec la sélection initiale de notre population : indemne de troubles cognitifs ou sensorimoteurs sévères ($QI > 65$; $GMFCS > 2$). Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre lésion de la SB et anomalies des fonctions exécutives ou troubles cognitifs. Pourtant dans la littérature, l'atteinte de la SB est significativement associée à un pronostic défavorable sur le plan moteur (15, 18, 30). Et plus récemment, les lésions de la SB (en particulier les lésions punctiformes ou la perte de volume) ont été corrélées à une diminution du QI, un retard de langage, des anomalies du comportement et des fonctions exécutives à l'âge de 2, 4 et 6 ans (2, 23, 35-36).

De même, nous n'avons pas retrouvé de lien statistiquement significatif entre QI total et anomalies de l'IRM cérébrale à terme alors que plusieurs études retrouvent une relation quasi linéaire entre importance des lésions à l'IRM et diminution des scores de QI (24, 37).

Tich et al (38) et Kidokoro et al (39) intègrent des données biométriques à l'analyse de l'IRM cérébrale à terme ce qui permet d'approcher des volumes. Ainsi en 2011, Tich et al (40) montre que la diminution du diamètre bipariétal chez des moins de 30 SA est prédictif de troubles cognitifs et moteurs à l'âge de 2 ans. Kidokoro et al en 2014 (39) retrouve chez des grands prématurés une corrélation entre diminution du diamètre bipariétal et/ou augmentation de la distance interhémisphérique et mauvais développement cognitif.

Notre population présente dans 18% des cas une anomalie de la taille du cervelet. Dans la littérature, une atrophie cérébelleuse est retrouvée chez 50% des EP du fait d'une croissance importante in utero au troisième trimestre (14, 25) et qui est interrompue par la prématurité. Les anomalies du cervelet, et notamment du diamètre trans-cérébelleux, sont dans notre travail, corrélées à un déficit de l'attention chez les enfants nés EP. Une forte association a été démontrée entre les déficits cognitifs et la réduction du volume cérébelleux chez des adolescents nés prématurés. Cela suggère qu'un dysfonctionnement cérébelleux chez le nouveau-né prématuré jouerait un rôle important dans l'établissement des fonctions cognitives probablement par atteinte des nombreuses connections réciproques qui relient le cervelet aux autres régions du cerveau (41). D'autres études se sont intéressées aux volumes de SG plus difficiles à mettre en pratique en routine. Lean et al en 2017 (42) corrèle les anomalies de volume de la SG à l'attention. Loh et al (43) a comparé, chez les < 30 SA versus enfants nés à terme, le volume de noyaux gris centraux et le devenir neurocognitif à 7 ans. Le volume de

noyaux gris centraux est inférieur de 6 à 10% chez les grands prématurés par rapport aux enfants nés à terme, avec une corrélation positive entre les volumes et le devenir moteur, scolaire ou le score de QI à 7 ans.

Par ailleurs, dans notre étude, nous retrouvons une corrélation statistiquement significative entre : i) trouble de l'attention et diamètre trans-cérébelleux, ii) trouble de l'attention et dilatation ventriculaire, iii) dyspraxie constructive et diamètre bipariétal. Ces données biométriques à l'âge du terme semblent donc intéressantes pour approcher de manière fine et facilement reproductible les conséquences d'une perte de substance cérébrale à long terme. A notre connaissance nous n'avons pas trouvé de travail similaire dans la littérature.

La méthode utilisée pour l'interprétation de l'IRM cérébrale à terme avec l'utilisation d'une grille standardisée et de mesures, est un outil facile à utiliser pour le clinicien, fournissant des données semi-quantitatives et quantitatives, reproductibles et objectives que l'on peut corrélérer au devenir à long terme. Les études suivantes ont utilisé un outil d'analyse objectif de l'IRM cérébrale. Murray et al en 2014 (30), montre un lien significatif, après ajustement, entre lésion à l'IRM cérébrale (SG profonde, SB et cervelet), et troubles attentionnels à 7 ans chez des anciens grands prématurés (<30SA). George et al (19), retrouve une corrélation significative en analyse multivariée entre anomalie de la SG profonde, SB et du cervelet et des anomalies du score de Bayley III à l'âge 12 mois. Plus récemment, Anderson et al (24) a corrélié des lésions à l'IRM cérébrale à terme de la SB, de la SG profonde et du cervelet chez des moins de 30 SA avec des troubles cognitifs (diminution du QI) et des troubles des performances scolaire (lecture, mathématiques et mémoire de travail verbale) avec des résultats statistiquement significatifs même après ajustement des facteurs périnataux.

Les points forts de cette étude sont : i) son caractère multicentrique ; ii) une population homogène, comprenant des nouveau-nés nés en entre 24 et 27SA+6 jours, dont le niveau socio-économique est majoritairement élevé, sans atteinte sévère (motrice, mentale, ou psychiatrique). Ces EP ont donc des lésions cérébrales plus discrètes mais sont à fort risque de trouble cognitif du fait de leur très grande prématurité ; iii) une grande série d'EP ayant bénéficié d'une IRM cérébrale à terme corrigé avec une évaluation à long terme ; iv) l'utilisations de grilles de lecture standardisées pour la lecture des IRM cérébrales permettant une analyse semi quantitative des lésions IRM; iv) l'ajout de données biométriques permettant une analyse quantitative en approchant les volumes.

Les points faibles de notre travail sont : i) des données manquantes en lien avec des difficultés d'analyse sur les IRM cérébrales réalisées entre 2005 et 2007 ; ii) pas d'accès à toutes les données biométriques (distinction substance grise corticale et sous corticale) ; iii) des difficultés d'analyse du corps calleux, notamment sur les planches d'IRM cérébrales ; iv) il est supposé que chaque enfant a eu une IRM cérébrale du fait de son terme et non de son état clinique (nous n'avons pas l'information dans les données néonatales sur les indications de l'IRM dans les différents centres entre 2005 et 2007).

Cette étude permet d'apporter une contribution significative à la compréhension du développement cérébral notamment du développement des fonctions exécutives et de l'attention chez l'enfant EP. Sur le plan anatomo-clinique, les FE ont été rattachées aux régions préfrontales. Mais elles impliquent aussi la contribution d'un réseau cérébral beaucoup plus large (44-45) puisque le cortex préfrontal, unique zone corticale où convergent les informations provenant des régions sensorielles, est également en connexion avec le système limbique (support des réactions émotionnelles et motivationnelles) et avec les noyaux gris centraux par l'intermédiaire des boucles fronto-sous-cortico-frontales qui sont impliquées dans le contrôle moteur et la régulation de l'action et des émotions. Nous avons trouvé une corrélation significative entre lésions sous corticales (noyaux gris et cervelet) et troubles de l'attention et des fonctions exécutives. Cela confirme l'importance de ces régions dans le développement du réseau préfrontal. L'association de la neuroimagerie et du suivi longitudinal de ces enfants permet de mieux comprendre les anomalies neuro-anatomiques associées aux déficits des FE et de l'attention et d'évaluer les potentialités de la plasticité cérébrale. De même, les mesures permettent de mieux appréhender les conséquences de l'encéphalopathie du prématuré à long terme. Ce projet peut contribuer à proposer de nouvelles stratégies interventionnelles (soins de développement, guidance parentale, psychomotricité précoce) pour aider ces enfants dans leur intégration scolaire et sociale, après un dépistage et un suivi précoces (46).

Conclusion

Chez les anciens EP, les troubles cognitifs et exécutifs, considérés comme des séquelles mineures à modérées de la prématurité, sont actuellement plus fréquents que les troubles sensorimoteurs. Or ils sont très invalidants dans la vie quotidienne, dès l'âge scolaire, et jusqu'à l'âge adulte. Une analyse standardisée semi quantitative et des mesures objectives réalisées sur l'IRM cérébrale à terme corrigé chez d'anciens EP permettent de cartographier les lésions cérébrales. Dans une population d'EP, exempts de lésions sensorimotrices et neurocognitive sévères, des anomalies sous corticales (noyaux gris et cervelet) sont significativement corrélées à des dysfonctions exécutives et des troubles attentionnels à l'âge scolaire, et ce même après ajustement sur les facteurs périnataux confondants. L'IRM cérébrale à terme serait prédictive de ces troubles mineurs ou modérés et permettrait leur dépistage et leur prise en charge précoce.

Les auteurs ne déclarent de conflit d'intérêt

Bibliographie

1. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ* 2017; 358 : 34-48.
2. Woodward LJ, Clark CAC, Pritchard VE, Anderson PJ, Inder TE. Neonatal white matter abnormalities predict global executive function impairment in children born very preterm. *Dev Neuropsychol* 2011; 36 :22-41.
3. Anderson PJ, Doyle LW. Cognitive and educational deficits in children born extremely preterm. *Semin Perinatol* 2008; 32:51-8.
4. Hutchinson EA, De Luca CR, Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ et al. School-age outcomes of extremely preterm or extremely low birth weight children. *Pediatrics* 2013; 131:1053-1061.
5. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005; 352:9-19.
6. Wolke D, Strauss VY-C, Johnson S, Gilmore C, Marlow N et al. Universal Gestational Age Effects on Cognitive and Basic Mathematic Processing: 2 Cohorts in 2 Countries. *J Pediatr* 2015; 166:1410-1416.

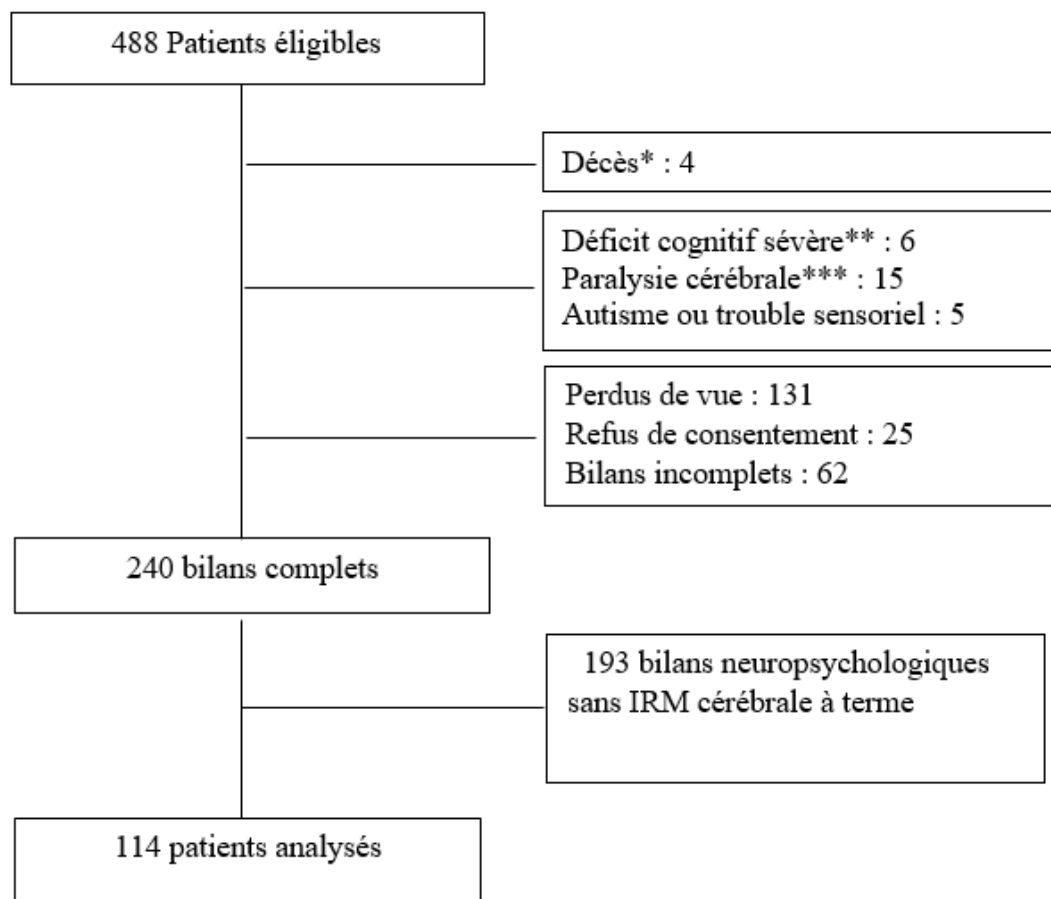
7. Marret S, Ancel P-Y, Marchand L, Charollais A, Larroque B et al. Special outpatient services at 5 and 8 years in very-preterm children in the EPIPAGE study. *Arch Pediatr* 2009;16 Suppl 1:17-27.
8. Mulder H, Pitchford NJ, Hagger MS, Marlow N. Development of executive function and attention in preterm children: a systematic review. *Dev Neuropsychol*. 2009; 34:393-421.
9. Nosarti C, Giouroukou E, Micali N, Rifkin L, Morris RG et al. Impaired executive functioning in young adults born very preterm. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2007; 13:571-81.
10. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008; 371:261-9.
11. Johnson S, Hennessy E, Smith R, Trikić R, Wolke D et al. Academic attainment and special educational needs in extremely preterm children at 11 years of age: the EPICure study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2009; 94:283-289.
12. Saigal S, Tyson J. Measurement of quality of life of survivors of neonatal intensive care: critique and implications. *Semin Perinatol* 2008; 32:59-66.
13. Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C, Volpe JJ. Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *J Pediatr* 2003; 143:171-9.
14. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009; 8:110-24.
15. Spittle AJ, Cheong J, Doyle LW, Roberts G, Lee KJ et al. Neonatal white matter abnormality predicts childhood motor impairment in very preterm children: White Matter Abnormalities and Motor Impairment. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53:1000-6.
16. Hinojosa-Rodríguez M, Harmony T, Carrillo-Prado C, Van Horn JD, Irimia A et al. Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis. *NeuroImage Clin*. 2017; 16:355-68.
17. Skiöld B, Vollmer B, Böhm B, Hallberg B, Horsch S et al. Neonatal magnetic resonance imaging and outcome at age 30 months in extremely preterm infants. *J Pediatr* 2012; 160:559-566.
18. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006; 355:685-94.
19. George JM, Fiori S, Fripp J, Pannek K, Bursle J et al. Validation of an MRI Brain Injury and Growth Scoring System in Very Preterm Infants Scanned at 29- to 35-Week Postmenstrual Age. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38:1435-42.
20. Horsch S, Hallberg B, Leifsdóttir K, Skiöld B, Nagy Z et al. Brain abnormalities in extremely low gestational age infants: a Swedish population based MRI study. *Acta Paediatr* 2007; 96:979-84.

21. Anderson PJ, Cheong JLY, Thompson DK. The predictive validity of neonatal MRI for neurodevelopmental outcome in very preterm children. *Semin Perinatol* 2015; 39:147-58.
22. Edgin JO, Inder TE, Anderson PJ, Hood KM, Clark CAC et al. Executive functioning in preschool children born very preterm: relationship with early white matter pathology. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2008; 14:90-101.
23. Clark CAC, Woodward LJ. Neonatal cerebral abnormalities and later verbal and visuospatial working memory abilities of children born very preterm. *Dev Neuropsychol* 2010; 35:622-42.
24. Anderson PJ, Treyvaud K, Neil JJ, Cheong JLY, Hunt RW, Thompson DK et al. Associations of Newborn Brain Magnetic Resonance Imaging with Long-Term Neurodevelopmental Impairments in Very Preterm Children. *J Pediatr* 2017; 187:58-65.
25. Kidokoro H, Neil JJ, Inder TE. New MR imaging assessment tool to define brain abnormalities in very preterm infants at term. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34:2208-14.
26. Lind A, Korkman M, Lehtonen L, Lapinleimu H, Parkkola R et al. Cognitive and neuropsychological outcomes at 5 years of age in preterm children born in the 2000s. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53:256-62.
27. Spencer TJ, Abikoff HB, Connor DF, Biederman J, Pliszka SR et al. Efficacy and safety of mixed amphetamine salts extended release (adderall XR) in the management of oppositional defiant disorder with or without comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder in school-aged children and adolescents: A 4-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, forced-dose-escalation study. *Clin Ther* 2006; 28:402-18.
28. Serenius F, Blennow M, Maršál K, Sjörs G, Källen K, EXPRESS Study Group. Intensity of perinatal care for extremely preterm infants: outcomes at 2.5 years. *Pediatrics* 2015; 135:1163-1172.
29. Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity--brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Semin Pediatr Neurol* 2009; 16:167-78.
30. Murray AL, Scratch SE, Thompson DK, Inder TE, Doyle LW et al. Neonatal brain pathology predicts adverse attention and processing speed outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Neuropsychology* 2014; 28:552-62.
31. Omizzolo C, Scratch SE, Stargatt R, Kidokoro H, Thompson DK et al. Neonatal brain abnormalities and memory and learning outcomes at 7 years in children born very preterm. *Mem Hove Engl* 2014; 22:605-15.
32. Limperopoulos C. The vulnerable immature cerebellum. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21:293-4.
33. Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, Robertson RL, Sullivan NR et al. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics* 2007; 120:584-93.

34. Tam EWY, Rosenbluth G, Rogers EE, Ferriero DM, Glidden D, Goldstein RB, et al. Cerebellar hemorrhage on magnetic resonance imaging in preterm newborns associated with abnormal neurologic outcome. *J Pediatr* 2011; 158:245-50.
35. Reidy N, Morgan A, Thompson DK, Inder TE, Doyle LW, Anderson PJ. Impaired language abilities and white matter abnormalities in children born very preterm and/or very low birth weight. *J Pediatr* 2013; 162:719-24.
36. Iwata S et al. Qualitative Brain MRI at Term and Cognitive Outcomes at 9 Years after Very Preterm Birth. *Pediatrics* 2009; 129:5-1138.
37. Setänen S, Lehtonen L, Parkkola R, Aho K, Haataja L, the PIPARI Study Group. Prediction of neuromotor outcome in infants born preterm at 11 years of age using volumetric neonatal magnetic resonance imaging and neurological examinations. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58:721-7.
38. Nguyen The Tich S, Anderson PJ, Shimony JS, Hunt RW, Doyle LW et al. A novel quantitative simple brain metric using MR imaging for preterm infants. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30:125-31.
39. Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, Woodward LJ, Neil JJ et al. Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis. *Pediatrics* 2014; 134:444-453.
40. Tich SNT, Anderson PJ, Hunt RW, Lee KJ, Doyle LW et al. Neurodevelopmental and perinatal correlates of simple brain metrics in very preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165:216-22.
41. Lodygensky GA, Rademaker K, Zimine S, Gex-Fabry M, Liefstink AF et al. Structural and functional brain development after hydrocortisone treatment for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2005; 116:1- 7.
42. Lean RE, Melzer TR, Bora S, Watts R, Woodward LJ. Attention and Regional Gray Matter Development in Very Preterm Children at Age 12 Years. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2017; 23:539-50.
43. Loh WY, Anderson PJ, Cheong JLY, Spittle AJ, Chen J et al. Neonatal basal ganglia and thalamic volumes: Very preterm birth and 7-year neurodevelopmental outcomes. *Pediatr Res* 2017.
44. Andrés P. Frontal cortex as the central executive of working memory: time to revise our view. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 2003; 39:871-95.
45. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9:357-81.
46. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.

Figures et tableaux

Figure 1 : Diagramme de flux



* Décès : entre la sortie d'hospitalisation et l'évaluation à l'âge scolaire. ** Atteintes sévères : FSIQ <65 (FSIQ, Full-Scale Index Quotient mesuré par l'échelle Wechsler 4^{ème} édition (WISC-IV)). ***paralysie cérébrale : GMFCS >2 (Gross Motor Function).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population (n=114)

Caractéristiques de la population :	
Age gestationnel (SA, moyenne +/- ET)	26 (0.93)
Poids (grammes, moyenne +/- ET)	898 (173.51)
Sexe masculin, n (%)	59 (53.15)
Grossesse multiple, n (%)	30 (26.55)
Niveau socio-économique bas ou moyen, n (%)	48 (42.86)
HIV stade III et IV, n (%)	2 (1.75)
DBP 36 SA, n (%)	72 (63.16)
ECUN, n (%)	29 (25.44)
Infection certaine, n (%)	70 (61.40)
ROP, n (%)	32 (28.57)
Hypotrophie, n (%)	7 (6.14)
Devenir neurocognitif à 8 ans	
Age moyen à l'évaluation (ans, moyenne +/- ET)	8.47 (0.7)
QI total, moyenne +/- ET	92.82 (14.69)
ICV, moyenne +/- ET	100.22 (16.35)
IRP, moyenne +/- ET	91.68 (14.18)
IMT, moyenne +/- ET	91.57 (15)
IVT, moyenne +/- ET	93.22 (14.38)
Retard cognitif modéré à sévère, n (%)	22 (19.30)
Retard de langage, n (%)	17 (14.91)
Dyspraxie idéomotrice, n (%)	12 (11.01)
Dyspraxie constructive, n (%)	17 (15.74)
Trouble de l'attention, n (%)	17 (16.19)
Trouble dysexécutifs, n (%)	61 (54.95)
≥2 anomalies fonctions exécutives, n (%)	21 (18.42)

SA : semaine d'aménorrhée ; HIV : hémorragie intraventriculaire ; DBP : dysplasie broncho-pulmonaire ; ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante ; ROP : rétinopathie du prématuré ; QI : quotient intellectuel ; ICV : indice de compréhension verbale ; IRP : indice de raisonnement perspectif ; IMT : indice de mémoire de travail ; IVT : indice de vitesse de traitement.

Définitions : trouble cognitif modéré à sévère : $65 < QI \leq 77$; Retard de langage : $ICV < 70$; Dyspraxie idéomotrice : $IRP < 85$ ou Touwen Complexe ; Dyspraxie visio-constructive : Figure de Rey Copie $< 10^{ème}$; Trouble de l'attention : attention auditive ou visuelle < 7 ou $IVT < 70$; troubles dysexécutifs : Tour ou Fluidité < 7 ou $IMT < 70$ ou Statue $< 10^{ème}$.

Tableau 2 : Distribution des scores IRM dans la population (n= 114)

	n (%)
Score Substance blanche (rang 5-17)	
- Normale ou anomalie légère (rang 5-11)	105 (92.11)
- Anomalie modérée à sévère (rang 12-17)	9 (7.89)
Score Substance grise (rang 3-9)	
- Normale ou anomalie légère (rang 3-5)	94 (82.46)
- Anomalie modérée à sévère (rang 6-9)	20 (17.54)
Score Cervelet (rang 1-6)	
- Normale ou anomalie légère (rang 1-3)	111 (97.37)
- Anomalie modérée à sévère (rang 4-6)	3 (2.63)
Score Diamètre bipariétal corrigé	
- Normale ou anomalie légère (≥ 72 mm)	78 (79.59)
- Anomalie modérée à sévère (< 72 mm)	20 (20.41)
Score Diamètre trans-cérébelleux corrigé	
- Normale ou anomalie légère (> 47 mm)	88 (83.02)
- Anomalie modérée à sévère (≤ 47 mm)	18 (16.98)
Dilatation ventriculaire	
- Normale ou anomalie légère (Bilatérale < 7.5 mm ou unilatérale ≤ 10 mm)	97 (86.61)
- Anomalie modérée à sévère (Bilatérale ou unilatérale ≥ 10 mm)	15 (13.39)
Distance inter-hémisphérique	
- Normale ou anomalie légère (< 5 mm)	81 (72.32)
- Anomalie modérée à sévère (≥ 5 mm)	31 (27.68)

Tableau 3 : Corrélation entre score de gravité à l'IRM et neurodéveloppement à 8 ans

Score IRM Anomalie modérée à sévère	QI total		Attention auditive		Attention visuelle		Retard de langage		Dyspraxie idéomotrice		Dyspraxie constructive		Troubles dyséxécutifs		≥2 anomalies fonctions exécutives	
	β (IC)	p	OR (IC)	p	OR (IC)	p	OR (IC)	p	OR (IC)	p	OR (IC)	p	OR (IC)	p	OR (IC)	p
Substance blanche	-2.70 (-12.73-7.34)	0.6	0.63 (0.06-3.03)	0.6	0.93 (0.17-3.74)	0.92	0.27 (0-2.28)	0.28	2.87 (0.49-12.68)	0.22	3.18 (0.69-12.66)	0.13	1.01 (0.27-3.94)	0.99	0.74 (0.08-3.56)	0.73
Substance grise	-1.35 (-8.47-5.76)	0.71	0.29 (0.03-1.27)	0.11	0.72 (0.21-2.11)	0.57	3.25 (1.03-9.8)	0.04	2.12 (0.48-7.69)	0.29	1.78 (0.49-5.68)	0.36	1.26 (0.49-3.41)	0.63	3.08 (1.04-8.79)	0.04*
Cervelet	3.95 (-12.95-20.86)	0.65	0.52 (0-5.63)	0.64	1.72 (0.15-13.46)	0.62	0.77 (0.01-8.48)	0.86	4.98 (0.43-40.95)	0.17	5.48 (0.43-70.7)	0.17	0.48 (0.04-3.74)	0.48	0.6 (0-6.55)	0.72
Diamètre bipariétal corrigé	0.83 (-6.39-8.06)	0.82	1.37 (0.37-4.39)	0.62	0.78 (0.22-2.34)	0.66	1.06 (0.25-3.61)	0.92	1.15 (0.2-4.66)	0.85	4.13 (1.23-13.64)	0.02	0.97 (0.36-2.68)	0.95	0.27 (0.03-1.19)	0.09
Diamètre trans cérébelleux corrigé	3.52 (-3.85-10.88)	0.35	2.76 (0.92-8.05)	0.07	0.22 (0.02-0.97)	0.04	1.16 (0.28-3.89)	0.82	0.78 (0.08-3.79)	0.78	2.10 (0.56-6.96)	0.25	0.81 (0.29-2.28)	0.68	0.58 (0.11-2.09)	0.43
Dilatation ventriculaire	-4.55 (-12.53-3.43)	0.27	1.51 (0.41-4.82)	0.5	3.93 (1.31-12.03)	0.01 ***	0.51 (0.05-2.32)	0.42	2.46 (0.55-9.1)	0.22	3.33 (0.96-10.82)	0.06	0.68 (0.23-1.99)	0.48	0.8 (0.15-2.95)	0.75
Distance inter- hémisphérique	2.28 (-3.82-8.37)	0.46	0.71 (0.23-1.96)	0.52	1.86 (0.76-4.53)	0.17	1.15 (0.36-3.34)	0.8	0.97 (0.23-3.33)	0.96	0.55 (0.13-1.75)	0.33	0.83 (0.36-1.89)	0.65	2.01 (0.73-5.38)	0.17

* $p < 0.05$ après ajustement avec les facteurs périnataux ; ** $p < 0.01$ après ajustement avec les facteurs périnataux

Abréviations

AC :	âge corrigé
DBP :	diamètre bipariétal
DIH :	diamètre interhémisphérique
DTC :	diamètre trans-cérébelleux
EP :	extrêmes prématurés
FE :	fonctions exécutives
GP-QoL :	Qualité de vie des enfants nés très Grands Prématurés
ICV :	indice de compréhension verbale
IMT :	indice de mémoire de travail
IRP :	indice de raisonnement perspectif
IVT :	indice de vitesse de traitement
IRM :	imagerie à résonnance magnétique
OR :	odd ratio
QI :	quotient intellectuel
SA :	semaines d'aménorrhée
SB :	substance blanche
SG :	substance grise

Conclusion de thèse :

La prématurité a augmenté en France ces dernières années avec un meilleur taux de survie pour les extrêmes prématurés (EP) (<28 SA). Le taux de déficiences les plus sévères (paralysie cérébrale, retard mental) s'est stabilisé mais la majorité des enfants présentent des troubles neuropsychologiques ou sensorimoteurs dits « modérés ». Cependant ces derniers ont un retentissement scolaire, social et/ou familial important et qui persiste à l'âge adulte. Parmi ces troubles « modérés », les fonctions exécutives (FE) et les troubles de l'attention sont plus fréquemment altérées chez les enfants nés EP par rapport aux témoins nés à terme. Avec pour conséquence à l'âge scolaire, des troubles de l'apprentissage, plus fréquents parmi les EP, et une moins bonne intégration sociale à l'âge adulte. Peu d'études existent sur les facteurs prédictifs de ces atteintes ; en particulier la corrélation avec l'IRM cérébrale conventionnelle à terme a été peu étudiée. L'IRM cérébrale est un examen non invasif, qui, réalisée à terme corrigé, permet une description de la morphologie cérébrale, et de ses éventuelles lésions. Des corrélations ont déjà été établies entre notamment, anomalies de la substance blanche à l'IRM cérébrale et troubles sensorimoteurs sévères. Des études plus récentes se sont intéressées aux liens entre lésions IRM et troubles des fonctions exécutives ou attentionnels. Mais peu portent sur une cohorte homogène en termes d'âge gestationnel, et peu d'entre elles reposent sur une évaluation neuropsychologique en âge scolaire. A notre connaissance aucune de ces études ne portent sur une cohorte d'EP exempts de séquelles neurologiques sévères.

L'objectif de notre étude est de corréler les anomalies de l'IRM cérébrale à terme corrigé, analysées selon une grille d'interprétation standardisée et des mesures des structures cérébrales, aux troubles cognitifs mineurs ou modérés, dont les troubles des fonctions exécutives ou attentionnels, de l'enfant d'âge scolaire nés EP.

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle transversale multicentrique portant sur 114 nouveau-nés prématurés nés avant 28 SA et exempts de troubles sensorimoteurs sévères (paralysie cérébrale (GMFCS <2) et/ou retard mental (QI <65) et/ou trouble autistique et/ou déficit sensoriel (cécité ou surdité)).

Notre étude met en évidence un lien significatif entre troubles cognitifs et/ou troubles attentionnels et/ou troubles dysexécutifs à l'âge scolaire, et les lésions cérébrales retrouvées sur l'analyse semi quantitative de l'IRM cérébrale à terme du nouveau-né né EP. Ainsi les syndromes dysexécutifs et le retard de langage sont corrélés aux anomalies modérées à sévères de la substance grise. Les troubles de l'attention sont significativement corrélés au diamètre

transcérébelleux et à la dilatation ventriculaire. La dyspraxie constructive est significativement corrélée au diamètre bipariétal. Ces corrélations persistent même après ajustement sur les facteurs périnataux et socio-économiques habituellement confondants.

Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature, qui établissent un lien entre lésion cérébrale (substance blanche, substance grise, cervelet) et/ou altération des volumes cérébraux (appréhendés par des paramètres biométriques) et le devenir neurocognitif dans la petite enfance (troubles attentionnels, troubles des apprentissages, syndromes dysexécutifs).

L'originalité de notre travail réside dans la sélection de la population : des EP, homogène en termes d'âge gestationnel et indemnes de séquelles neurologiques sévères.

Au total, l'analyse standardisées et semi-quantitative de l'IRM cérébrale à terme paraît prédictive des troubles mineurs ou modérés de l'ancien EP, nés exempts de lésions sensorimotrices et neurocognitive sévères. Cet examen permettrait ainsi leur dépistage et leur prise en charge précoce.

Résumé

Rationnel : La prématurité a augmenté en France ces dernières années avec un meilleur taux de survie pour les extrêmes prématurés (EP) (<28SA). Le taux de déficiences les plus sévères s'est stabilisé mais la majorité des enfants présentent des troubles neuropsychologiques ou sensorimoteurs dits modérés, mais ayant un retentissement scolaire, social et/ou familial important et persistant à l'âge adulte. Les fonctions exécutives (FE) en général, et l'attention en particulier, sont plus fréquemment altérées chez les enfants nés EP par rapport aux témoins nés à terme. Avec pour conséquence, à l'âge scolaire des troubles de l'apprentissage, plus fréquents parmi les EP, et une moins bonne intégration sociale à l'âge adulte. Peu d'études existent sur les facteurs prédictifs de ses syndromes dysexécutifs ; en particulier la corrélation avec l'IRM cérébrale à terme a été peu étudiée.

Objectif : Corréler les anomalies de l'IRM cérébrale conventionnelle à terme corrigée aux troubles cognitifs, mineurs ou modérés, dont les syndromes dysexécutifs, de l'enfant d'âge scolaire nés EP.

Méthode : 114 prématurés nés EP, ayant bénéficié d'une IRM cérébrale conventionnelle à terme, et exempts de troubles sensorimoteurs ou cognitifs sévères, ont bénéficié d'un bilan neuropsychologique à l'âge scolaire. Les lésions IRM de la substance blanche, substance grise et du cervelet ont été évaluées selon une grille d'interprétation standardisée. Des mesures (diamètre bipariétal (DBP), diamètre trans-cérébelleux (DTC), distance interhémisphérique (DHI) et diamètre ventriculaire) venaient compléter l'interprétation semi-quantitative de l'IRM cérébrale. L'évaluation neurodéveloppementale comprenait un WISC IV, une figure de Rey, des subtests de la NEPSY centrée sur l'attention et une évaluation des fonctions exécutives.

Résultats : A l'âge scolaire près de 80% des enfants ne présentaient pas de troubles cognitifs ou seulement un trouble mineur. 55% des enfants présentaient au moins un trouble dysexécutif. Les IRM cérébrales à terme de ces EP montraient des lésions modérées à sévères de la substance blanche dans 7.8% des cas (n=9) et de la substance grise dans 17,5% des cas (n=20). Les syndromes dysexécutifs et le retard de langage étaient corrélés aux anomalies modérées à sévères de la substance grise (respectivement OR=3.08 ; IC 95% : 1.04-8.79 et OR= 3.25 ; IC 95% : 1.03-9.8). Les troubles de l'attention étaient significativement corrélés au DTC (OR= 0.22 ; IC 95% : 0.02-0.97), et à la dilatation ventriculaire (OR= 3.93 ; IC 95% : 1.31-12.03). La dyspraxie constructive était significativement corrélée au DBP (OR= 4.13 ; IC 95% : 1.23-13.64).

Conclusion : une analyse standardisée semi quantitative et des mesures objectives sur l'IRM cérébrale réalisée à terme corrigée chez d'anciens EP, exempts de lésions neurosensorielles ou cognitive sévères, permettent de repérer les nouveau-nés les plus à risque de développer des troubles mineurs ou modérés dont les syndromes dysexécutifs et les troubles attentionnels à l'âge scolaire. Cela renforce la valeur pronostique de l'IRM cérébrale à terme chez l'EP.

Mots clés : prématurité - IRM cérébrale - bilan neuropsychologique - fonctions exécutives - âge scolaire

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Rationnel : La prématurité a augmenté en France ces dernières années avec un meilleur taux de survie pour les extrêmes prématurés (EP) (<28SA). Le taux de déficiences les plus sévères s'est stabilisé mais la majorité des enfants présentent des troubles neuropsychologiques ou sensorimoteurs dits modérés, mais ayant un retentissement scolaire, social et/ou familial important et persistant à l'âge adulte. Les fonctions exécutives (FE) en général, et l'attention en particulier, sont plus fréquemment altérées chez les enfants nés EP par rapport aux témoins nés à terme. Avec pour conséquence, à l'âge scolaire des troubles de l'apprentissage, plus fréquents parmi les EP, et une moins bonne intégration sociale à l'âge adulte. Peu d'études existent sur les facteurs prédictifs de ses syndromes dysexécutifs ; en particulier la corrélation avec l'IRM cérébrale à terme a été peu étudiée.

Objectif : Corréler les anomalies de l'IRM cérébrale conventionnelle à terme corrigée aux troubles cognitifs, mineurs ou modérés, dont les syndromes dysexécutifs, de l'enfant d'âge scolaire nés EP.

Méthode : 114 prématurés nés EP, ayant bénéficié d'une IRM cérébrale conventionnelle à terme, et exempts de troubles sensorimoteurs ou cognitifs sévères, ont bénéficié d'un bilan neuropsychologique à l'âge scolaire. Les lésions IRM de la substance blanche, substance grise et du cervelet ont été évaluées selon une grille d'interprétation standardisée. Des mesures (diamètre bipariétal (DBP), diamètre trans-cérébelleux (DTC), distance interhémisphérique (DHI) et diamètre ventriculaire) venaient compléter l'interprétation semi-quantitative de l'IRM cérébrale. L'évaluation neurodéveloppementale comprenait un WISC IV, une figure de Rey, des subtests de la NEPSY centrée sur l'attention et une évaluation des fonctions exécutives.

Résultats : A l'âge scolaire près de 80% des enfants ne présentaient pas de troubles cognitifs ou seulement un trouble mineur. 55% des enfants présentaient au moins un trouble dysexécutif. Les IRM cérébrales à terme de ces EP montraient des lésions modérées à sévères de la substance blanche dans 7.8% des cas (n=9) et de la substance grise dans 17,5% des cas (n=20). Les syndromes dysexécutifs et le retard de langage étaient corrélés aux anomalies modérées à sévères de la substance grise (respectivement $OR=3.08$; $IC\ 95\% : 1.04-8.79$ et $OR= 3.25$; $IC\ 95\% : 1.03-9.8$). Les troubles de l'attention étaient significativement corrélés au DTC ($OR= 0.22$; $IC\ 95\% : 0.02-0.97$), et à la dilatation ventriculaire ($OR= 3.93$; $IC\ 95\% : 1.31-12.03$). La dyspraxie constructive était significativement corrélée au DBP ($OR= 4.13$; $IC\ 95\% : 1.23-13.64$).

Conclusion : une analyse standardisée semi quantitative et des mesures objectives sur l'IRM cérébrale réalisée à terme corrigée chez d'anciens EP, exempts de lésions neurosensorielles ou cognitive sévères, permettent de repérer les nouveau-nés les plus à risque de développer des troubles mineurs ou modérés dont les syndromes dysexécutifs et les troubles attentionnels à l'âge scolaire. Cela renforce la valeur pronostique de l'IRM cérébrale à terme chez l'EP.

Mots clés : prématurité - IRM cérébrale - bilan neuropsychologique - fonctions exécutives - âge scolaire